



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Makara B. Gábor

# STRESSZ ÉS BETEGSÉGEK



Teljesítménye nagyra  
emlékeztető szabályainak 32. és így az  
újraújra választott tag, a hűség kivétel  
szabályaiba tartozó dolgozat felolvasásával,  
keményes megnevezésével és betűvel  
legfeljebb egy év alatt véget foglalt; különben m.  
szabálya megnevezésénél.

Esetek, melyekben kivált vidék  
közvetlen megtartani: de ha

...tását, am

Legfeljebb egy év alatt vértől  
 a megszemélyesítés.  
 Lehetett esetek, melyekben kivált vidéken la-  
 gátoltak a határidőket megtartani: de hallga-  
 elvén a szabály meg nem tartatását, amellyel  
 a, mint összes szabályzatunkat erőltetnek tekinteni  
 következéskor figyelemre kell a T. Akadémia  
 szűréségre.

mint összes <sup>száma</sup> következési ügyére figyelmeztet  
szükségtelen.  
Indoklásnyba hozatik tehát, hogy egyelőre az  
1861. <sup>rends.</sup> 194. <sup>194.</sup> <sup>194.</sup> választott s szérfoglalás által meg nem  
tett tagok nevei a névnyvből titöröltessé, az 1861.  
évsz.ig választottak a parányokra entertessé, jö-  
vőre pedig a titornoli hivatal oda utastassák, hogy  
evidenciában karát végelt az újban választottakat,  
míg széket nem foglaltak, a szorotba fel ne vegye.  
853  
Pigmond

l, jan. 26. 1865.

1. Baller's Moir  
 2. Lacy  
 3. Hollan Emige

853  
1865

13 Kennedy Ligon  
Montclair Lissly  
John Henry  
r. rag John Frank rag  
Gentry Lissly

Makara B. Gábor

# STRESSZ ÉS BETEGSÉGEK

SZÉKFOGLALÓK  
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2004. május 3-án megválasztott  
akadémikusok székfoglalói

Makara B. Gábor

# STRESSZ ÉS BETEGSÉGEK



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2004. október 19-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-726-6

© Makara B. Gábor

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia  
Kiadásért felel: Pálincás József, az MTA elnöke  
Felelős szerkesztő: Kindert Judit  
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

1998-ban mint friss levelező tag a *Stressz és hormonok* címmel foglaltam össze eredményeimet, amelyeket a kísérletes orvostudományban, a neuroendokrinológiában eltöltött évtizedek során nyertünk. Most különböző betegségmódellek és a stressz kapcsolatáról beszélek, és elsősorban a friss eredményekből mutatok be néhányat.

Több mint 50 évvel ezelőtt vált divatossá a stressz és a betegségek közötti kapcsolat kutatása, és a kezdeti törekvések arra irányultak, hogy számos súlyos betegség létrejöttét magyarázzák meg így. Az erőteljes, mai szemmel nézve durva beavatkozások hatására (mint sóterhelés, nagy adag hormon adagolása, az egyik vese eltávolítása) néhány hét alatt sikerült kísérleti állatokban komoly vese- vagy keringési elváltozásokat okozni. Ennek az irányzatnak azonban alig maradt nyoma a kórélettan tankönyveiben, és sok esetben a stressz mint patogén tényező legfeljebb a neuropszichiátriai irodalomban vagy a mellékvesekéreg-működés kórélettanában jelenik meg. Ettől még a kutatás erőteljesen folyik, évente sok ezer új közlemény jelenik meg, konferenciákat rendeznek, monográfiák születnek.

Miért ment ki a divatból a Selye János nevével fémjelzett irányzat? Két fő okot említek.

Az egyik ok az, hogy a korabeli módszerek és gondolkodásmód korlátai között néhány meghatározó hibát követtek el: ezek közül a legsúlyosabbnak az bizonyult, hogy az elmélet ellentétben áll a glükokortikoidok gyulladás-csökkentő és immunszuppresszív hatásával, amelyet csak később ismertek fel. Az eredeti elmélet szerint a nagy adag glükokortikoiddal kezelt emberekben

a hormonális hatásnak betegségeket kellett volna okoznia, ez pedig nem következett be a megjósolt módon.

Egy emberöltővel később Munck (1984) a kritikus bizonyítékokat összeállította, és kiderült, hogy a stressz okozta hormonális reakció Janus-arcú: riadót fújva felkészít a védekezésre, és egyben kicsit későbbre időzítve lefújja a riadót, leállítja a védekező hormonválaszt, amikor már nincs rá szükség. A pár óra múlva belépő fékezőhatás ugyanannak a hormoncsaládnak tulajdonítható, amely a felkészítésben is kulcsszerepet tölt be, a mellékvesekéreg glükokortikoidhormonjainak. A másik ok az, hogy a hormonmérések korabeli szintjén nem ismerhették fel a számos stresszhormon mozgósításából álló koncentrált hormonális stresszreakciót.

A tankönyvi szinten divatjamúlt téma a tudományos irodalomban mégis virágzik: hetente-havonta százával jelennek meg akut vagy krónikus stresszel kapcsolatos közlemények, mind a kísérletes, mind pedig a klinikai irodalomban.

A továbbiakban megpróbálom összefoglalni a stresszkutatás néhány átlomását, bemutatva az eredményeket és a problémákat egyaránt. Foglalkozni fogunk a gyors és a hosszan tartó stresszel, a különbségeikkel, a gyomorkárosodással, az agresszióval és a hormonok viselkedésével krónikus stresszben. Nem lesz szó gyógyításról, klinikai eredményekről, csak olyan lehetőségekről, amelyekhez talán eljuthatunk, ha a klinikus kutatók is átgondolják, megvizsgálják az itt felvetett kérdéseket.

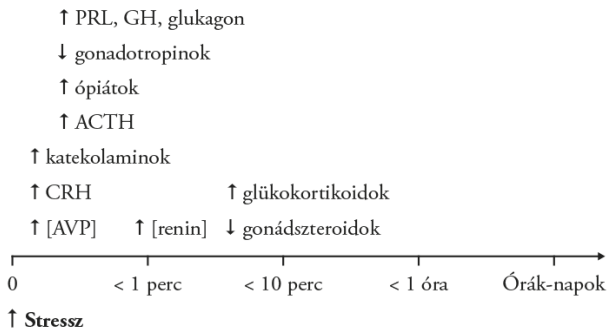
## Tanulmányok akut stresszben

Hogyan is jelentkezik a hormonális stresszreakció? Egy hirtelen jött stresszhatás esetén a stresszreakció könnyen áttekinthető. Vegyük például a Robert Sapolsky és munkatársai (2000) által használt példát, a szavannán a ragadozó veszélyét érző, majd megtámadott gazella esetét. A gyors reakci-



ónak csupa hasznos elemét látjuk. A hormonális reakció gyors, és sok komponense segít a gyors élettani reakciókban, amelyek segítségével a gazella megmenekülhet támadás esetén (1. ábra).

#### Az akut stressz okozta hormonális reakció

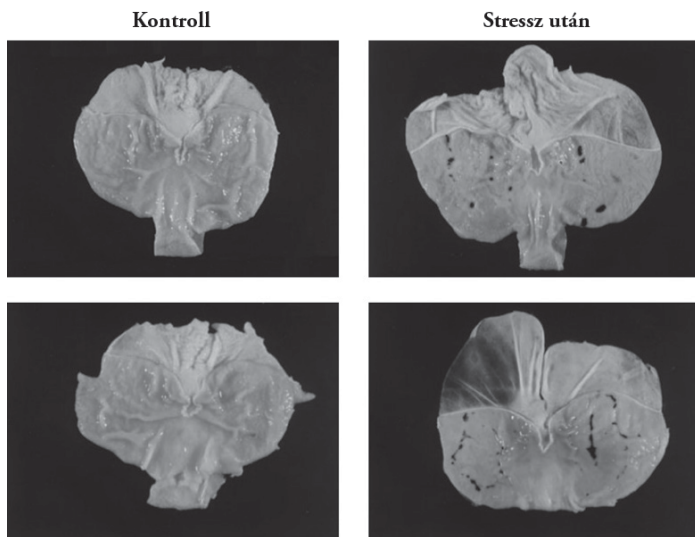


1. ábra. Az akut stressz okozta hormonális reakció

Eszerint a gyors hormonális reakció védőhatású? Hasznos a túléléshez, de nem maradhat fenn soká, mert a stresszhatás elmúltával az esetleg fennmaradó mozgósítás tartós károkat is okozhat. Az akut stressz okozta károsodás egy mintapéldája a stressz okozta gyomorvérzés. Ez a jelenség például a kritikusan beteg, intenzív ellátást igénylő páciensekben jelentkezik felső gyomor- és bélrendszeri vérzés képében. A jelenség előfordul felnőttekben és csecsemőkben egyaránt, viszonylag ritka, de eléggé gyakori ahhoz, hogy ellene preventív gyógykezelést tartsanak szükségesnek. Előfordulása csökkenőben van, talán a javuló általános gondozás miatt. Az ilyen esetekben a fokozott kockázatot a mesterséges lélegeztetés és a véralvadás zavara jelenti. Az újabb tanulmányok szerint a farmakológiai megelőzés, specifikusan a gyomorra ható szerekkel nem különösebben eredményes.

Kísérletben az emberihez hasonló akut gyomorkárosodás 3–4 óra intenzív stressz hatására is kifejlődik patkányban vagy egérben (2. ábra). Az ilyen esetekben a belső eredetű glükokortikoidhormon védőhatású, és ezt az is mutatja, hogy ha gátoljuk a glükokortikoidhormonok elválasztását, akkor a károsodás súlyosabb lesz, ha pedig pótoljuk a hormont, akkor a károsodást csökkenteni tudjuk.

Fontos megjegyeznünk, hogy ez nem a gyomorfekély-betegség krónikus változatára vonatkoztatható észlelet, krónikus glükokortikoid-túlermelés károsíthatja a gyomor nyálkahártyáját.



2. ábra. Rövid immobilizációs stresszre létrejött fekélyek patkányban. A sötétebb területek bevérezttek

A gyors glükokortikoidhormon-változás hat a magatartásra is. A szteroidhormonok általánosan ismert élettani, biokémiai hatása, hogy a gének mű-

ködését módosítják, és így a fehérjeszintézist szabályozzák. A fehérjeszintézis viszonylag lassú folyamat, és így a szteroidhormonok hatása is lassan, órák alatt fejlődik ki.

Ugyanakkor a glükokortikoidhormonok szintje a vérben néhányszor 10 perc alatt is magasra tud emelkedni. Ezt évtizedek óta tudjuk, csak azt nem tudtuk, mire jó a gyors ingadozás? Lightman és munkatársai (összefoglaló: 2004) mutatták ki patkányban a kb. 90 perces ciklusidejű periodikus ingadozást, mi pedig (Haller és munkatársai, 2000) találtunk egy érdekes példát arra, hogy a természetes glükokortikoidszint ingadozása patkányban befolyásolja a magatartást, a hajlamot az agresszivitásra. Ezt úgy mutattuk ki, hogy a természetes ciklus különböző szakaszaiban mértük párhuzamosan az agresszivitást és a plazma glükokortikoidszintjét. Ha az agressziótesztet akkor hajtottuk végre, amikor a hormonszint csökkenőben volt, az állatok békéesebben reagáltak a kihívásra, míg ha a hormonszint emelkedő szakaszában érte őket az agressziót provokáló kihívás, akkor a reakciónk is agresszívebb volt. Haller és munkatársai azóta tovább haladtak annak vizsgálatában, hogyan is függ össze a glükokortikoid-háztartás a kísérleti állatok agresszivitásának minőségi jellemzőivel, és azt a nagyon meglepő megfigyelést tették, hogy a glükokortikoid hiányban az állatok természetes agressziója a kóros agresszió irányába változik, és ezt a változást – ami tartós – egy rövid, gyors kortikoszteroninjekcióval meg lehet fordítani. A kísérleti állatok agresszivitását tehát jelentősen befolyásolja hormonális háztartásuk állapota.

## A krónikus stressz jelensége

Mikor válik a stressz krónikussá? Távolról nézve könnyű a válasz, alaposabban megnézve azonban nem az. Vegyünk egy ismétlődő stresszhelyzetet; az első előfordulás után hányadiknál mondhatjuk azt, hogy a hatás tartós, krónikus? A krónikus stressz dinamikája a következő: lehet markánsan különböző, állandó vagy olyan ingadozó, lüktető stressz, amely gyakran visszatér.

A kutatásnak figyelembe kell vennie a lehetséges változatokat, és sokféle krónikusstressz-állapotban kell vizsgálatokat végezni arra vonatkozólag, hogy egyféle krónikusstressz-reakció van, vagy ez a reakció többféle is lehet. A stresszkutatás tárgya az egészség és a súlyos betegség között van, ott ahol az egészséges állapotra jellemző élettani jelenségek a kóros és esetleg káros jelenségek felé tolódnak. Más szóval: az egyensúlyi szabályozáson túli terület a stresszkutatás területe. Ez az a tartomány, ahol a mindennapos, szokásos szabályozómechanizmusok kezdenek kimerülni, már nem elegendők az egyensúlyi helyzet visszaállítására, és a küszöbön áll, fenyeget az élettani egyensúly, a homeosztázis felborulása.

A krónikus stressz mint betegségkeltő tényező régóta közhelyként szerepel a tudományos irodalomban. Különbözik-e az akut és a krónikus stressz betegségkeltő hatása? A kérdésre hangsúlyos igen a válasz. Az akut és a krónikus stresszben markánsan eltérő kóros állapotok jelennek meg. A krónikus stresszben sokféle olyan károsodás fordul elő, amelynek nyoma sincs egy akut stressz során: szív- és érrendszeri következmények, anyagcsere-elváltozások (atherosclerosis, metabolikus X-szindróma, cukorbetegség, magasvérnyomás-betegség), a tartósan magas glükokortikoidszint károsíthatja a központi idegrendszer egyes területeit (például a hippocampust), endogén depresszióra vezethet, károsíthatja az immunrendszert.

A krónikus stressz kutatásában bennünket két kérdés foglalkoztatott: azonos agyi szabályozórendszer vezérli-e az akut és a krónikus stressz okozta hormonális reakciót? Van-e szerepe a vazopresszinnek a krónikus stressz okozta tartós hormonális reakcióban?

Az akut stresszben a nucl. paraventricularis fontos szerepe már régóta ismert (Makara és mtsai 1981) elsősorban abból, hogy ennek az agyterületnek a szelektív kiirtása erősen gátolja az akut hormonális stresszreakciót. Amikor

hasonló kísérletet végeztünk krónikus stresszorokkal, akkor eltérő eredményeket kaptunk.

Három krónikus stresszhelyzetben azonban hasonló eredményeket kaptunk. Majdnem mindegy volt, hogy a krónikus stresszt ismételt mozgáskorlátozással, kísérletes cukorbetegséggel vagy immunmódosító anyaggal (Freund-adjuváns) okozott ízületi gyulladásal váltottuk ki, az eredmény hasonló volt. A krónikus mellékvesekéreg-aktiválás a nucl. paraventricularis szelektív kiirtása után is megmaradt, mutatva az eltérést az akut stressz okozta hormonális reakciótól. A nucl. paraventricularis irtása tehát eltérően befolyásolta az akut és a krónikus stressz hatásait, bizonyítva azt, hogy a két stresszforma eltérő idegrendszeri szabályozás alatt áll. Ízületi gyulladás esetében ugyanolyan emelkedést észleltünk a stressz két hormonális következményében azokban az állatokban (PVL), amelyekben a nucl. paraventricularist elpusztítottuk.

A második kérdés a vazopresszin nevű agyi hormonnak a stresszreakcióban játszott szerepére vonatkozott. Ez a kérdés közel két évtizedig izgatta a stresszel foglalkozó neuroendokrinológusokat, és sok ellentmondó eredmény és vélemény született. 1993–94-ben a vazopresszin szerepét illetően két elmélet is megjelent, mind a kettő fontos szerepet szánt a vazopresszinnek a krónikus stressz alatt tartósan fenntartott hormonális reakció létrejöttében. A kérdés lényeges, mert ha a vazopresszinnek kulcsszerepe van a krónikus stressz okozta ártalmakban, akkor érdemes a vazopresszin hatásait gátló gyógyszerek között keresni a krónikus stresszben alkalmazható szereket. Sajnos ezeket az elméleteket sikerült cáfolni, és így nem látszik eredménykeltő útnak a vazopresszin hatásait csökkentő gyógyszerekkel próbálkozni a krónikus stressz okozta károsodások megelőzésében.

A vazopresszin szerepét a krónikus mellékvesekéreg-aktiválásban jól lehet vizsgálni a tartósan vazopresszinhiányos állatokban. Ha a vazopresszinnek

fontos szerepe volna a stressz okozta károsodások létrejöttében, akkor azt várnánk, hogy az ilyen károsodások ritkábbak vagy enyhébbek legyenek azokban az állatokban, amelyekben nincs jelen a vazopresszin, a feltételezett súlyosbító hormon. A természetben előfordul egy olyan mutáció, a Brattleboro-patkánytörzsben, amely veleszületett vazopresszinhiányt okoz. Az ilyen vazopresszinhiányos mutáns patkányokban vizsgáltuk számos krónikus stressz hatását a hormonális rendszerre.

A sok egybehangzó eredmény közül csak kettőre térek ki. A plazma glükokortikoidhormon-szintje három krónikus stresszmodellben ugyanúgy megemelkedett a vazopresszinhiányos állatokban, mint a kontrollokban, és a hormonális reakciólánc kezdetén elhelyezkedő agyalapi mirigyben a mellékvesekéreg serkentő ACTH-hormon előalakja, a proopiomelanokortin (POMC) szintézisét irányító POMC-mRNS mennyisége is hasonló mértékben emelkedett a kontroll- és a vazopresszinhiányos patkányokban.

Ezek az eredmények megcáfolták a krónikus stressz okozta hormonális elváltozások létrejöttét magyarázni kívánó, jelentősnek indult elméletet, és számos tovább vizsgálendő kérdést vetettek fel. Ha nem a vazopresszin a fontos tényező, akkor mi hozza létre a krónikus stressz endokrinhatásait? Az ellentmondások feloldása sok további kérdés megválaszolását igényli.

Zárogondolatként idézem Max Planck 1941-es mondását: „Valahányszor egy kísérleti eredmény elfogadott elméletben ellentmondást mutat ki, haladásra van kilátás, mert ilyenkor szükségessé válik az elmélet megváltoztatása és tökéletesítése.”

## Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti munkatársaimat, akik társak voltak a fent idézett kutatómunkában, és osztoztak a nehézségekben és az eredményekben egyaránt. Családom türelemmel és segítően viselte a kutatói életforma káros következményeit, különösen azt, hogy sok a munka, a gondolkodnivaló, de ritka a siker, és a kíváncsnál sokkal kevesebb idő maradt rájuk.

## Irodalom

- Young, E. A. – Abelson, J. – Lightman, S. L. 2004. Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Front Neuroendocrinol.* 2, 69–76.
- Haller, J. – Halasz, J. – Mikics, E. – Kruk, M. R. – Makara, G. B. 2000. Ultradian corticosterone rhythm and the propensity to behave aggressively in male rats. *J Neuroendocrinol.* 10, 937–40.
- Makara, G. B. – Stark, E. – Karteszi, M. – Palkovits, M. – Rappay, G. 1981. Effects of paraventricular lesions on stimulated ACTH release and CRF in stalk-median eminence of the rat. *Am J Physiol.* 4, E 441–6.
- Sapolsky, R. M. – Romero, L. M. – Munck, A. U. 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* 1, 55–89.







Erdy János  
Bodhradovszky József

Wenzel Gusztáv  
Fábian László  
Nagy János

Arany János  
Terintetes Nagygyűlés!

Minden felemelő szabályainak 32. §-a egy szót:  
Minden újonnan választott tag, a külső kivétel  
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,  
vagy személyes meg nem jelenhetős esetén helyettes  
sével, legfeljebb egy év alatt kétszer; külsőben meg  
választása meg nem működően:

Lehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la-  
kor gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallga-  
tag elvárni a szabály meg nem tartatását, amellyel  
kés, mint örvös szabályzatunkat erőltetve terintem  
a következéskorra figyelmeztetnem J. Aradom  
át sürgetélen.  
Indoklásomban hozatik tehát, hogy egyelőre a  
kötött s sürgetéssel által meg nem  
kötött s sürgetéssel által meg nem

Terintetes  
málló szabályainak 32. §-a egy szót:  
dijonnan választott tag, a hűlőbe kivétel  
tályaiba tartozó dolgotat felolvasását,  
teljes megnevezésükre és ezen beiktatás  
felelt egy év alatt szót foglat; hűlőben meg  
a megnevezésükön.

Lehetek ezek, melyekben hívott vidéken la  
toltatnak a határidőt megtartani: de hallgat  
térül a szabály megnevezés tartatását, amíg  
mint önszabályzatokat erőltetnek beiktatás  
szabályzatokhoz figyelemre lenni a T. Alkotm.

szépségtelen.  
Indoklásukba hozakirtek, hogy egyelőre a  
1861 választott szót foglatás által meg nem  
tárgyalva nem a hűlőből hűlőre kerülnek, az 1861  
1861 választott a szabályokra emelteknek, jö  
re pedig a titokzatos hivatal oda utasítottak, hogy  
vidékiában tartás végett az újban választottakat,  
míg szót nem foglatnak, a sorozatba fel ne vegye.

jan. 26. 1865.  
Zalaj Már  
Lajos  
Hollán Ernő

853  
1865  
Kemény Lajos  
Könyves László  
Johann Frank  
György

